

# KLINICKÝ OBRAZ A PRIEBEH REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY ZAČÍNAJÚCEJ VO VYŠŠOM VEKU

Jozef Rovenský<sup>1</sup>, Juraj Payer<sup>2</sup>, Zuzana Homerová<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

<sup>2</sup> V. interná klinika LF UK a FNSP Bratislava-Ružinov

Reumatoidná artritída začínajúca vo vyššom veku (EORA) predstavuje niektoré klinické a genetické rozdiely od reumatoidnej artritídy (RA) s rýchlym začiatkom. Základné odlišnosti pri EORA sú: 1. približne rovnaký výskyt choroby medzi ženami a mužmi, 2. častejší akútny začiatok choroby, 3. častejšie postihnutie veľkých kĺbov, 4. častejšia oligoartikulárna distribúcia, 5. častejšie systémové prejavy na začiatku – vysoká sedimentácia erytrocytov, úbytok na váhe, či únava, 6. častejší výskyt „séronegativity“, t. j. neprítomnosti RF pri detekcii bežnými aglutinačnými testami, 7. horšia funkčná schopnosť a znížená kvalita života pacientov s EORA, 8. o niečo častejšie prípady so závažným priebehom, kde dôjde rapídne ku vzniku ťažkého funkčného postihnutia a deštruktívnych zmien. Iné reumatické ochorenia, ktoré sa vyskytujú u starších ľudí, ako polymyalgia rheumatica, ustupujúca séronegatívna symetrická synovitída s mäkkým edémovým syndrómom na dorse rúk a nôh, dnová artritída, kalciumpyrofosfátová artropatia, osteoartróza, paraneoplastické syndrómy a ďalšie nozologické jednotky (spondylartritída vo vyššom veku) musia byť zohľadnené pri diferenciálnej diagnóze. Pri terapeutických postupoch treba mať na zreteli, že starší ľudia majú obvykle viac ako jednu chorobu, dostávajú viac liekov, ktoré môžu medzi sebou reagovať.

**Kľúčové slová:** reumatoidná artritída vo vyššom veku, patogenéza, klinický obraz, diferenciálna diagnostika, priebeh a zásady liečby.

## CLINICAL PICTURE AND COURSE OF ELDERLY-ONSET RHEUMATOID ARTHRITIS

Elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA) represents some clinical and genetic variations from rheumatoid arthritis (RA) with rapid onset. Basic differences in EORA are: 1. approximately equal occurrence of the disease in women and men, 2. the onset of the disease is more frequently acute, 3. more frequent involvement of large joints, 4. more frequent oligo-articular distribution, 5. more frequent systemic manifestations at the beginning – high erythrocyte sedimentation, weight loss, or fatigue, 6. more frequent occurrence of „RF serum negativity“, 7. worse functional ability and decreased quality of life in EORA patients. Slightly more cases with severe course, where grave functional involvement and destructive changes develop rapidly. Other rheumatic diseases, which occur in the elderly, as polymyalgia rheumatica, remitting seronegative symmetrical synovitis with soft edema syndrome at the dorsum of hands and feet, gouty arthritis, Calcium pyrophosphate arthropathy, osteoarthritis, paraneoplastic syndromes and other nosological entities (spondylarthritis in elderly) shall be considered in differential diagnostics. In therapy procedures the account shall be taken of the fact that the elderly usually suffer from more than one disease and are administered several various drugs which might interact.

**Key words:** rheumatoid arthritis in the elderly, pathogenesis, clinical picture, differential diagnostics, treatment course, therapy principles.

Via pract., 2008, roč. 5 (1): 14–18

### Reumatoidná artritída začínajúca vo vyššom veku (EORA)

Reumatoidná artritída (RA), ktorá začína vo vyššom veku je charakteristická tým, že jej začiatok je vo veku vyššom ako 60 rokov. V anglickej terminológii sa hovorí tiež o „elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA)“ (1). Vekový faktor je veľmi dôležitý, pretože EORA reprezentuje 10–33 % všetkých prípadov s RA a je charakteristická tým, že má niektoré osobitosti, čo sa týka klinického obrazu. Ďalej treba brať do úvahy, že podávanie liekov pri RA vo vyššom veku môže vyvolať množstvo nežiaducich účinkov a preto terapia musí prebiehať veľmi opatrne za neustáleho monitorovania. Pacienti vo vyššom veku totiž majú viac ako jedno ochorenie a musia v priebehu dňa dostávať viacero liekov, ktoré môžu medzi sebou mať nežiaduce interakcie. Treba brať do úvahy, že vyšší vek je charakteristický aj tým, že sú porušené mnohé fyziologické funkcie, ktoré môžu mať vplyv na biologickú dostupnosť a metabolizmus vybraných liekov.

Pomer medzi ženami a mužmi pri výskyte EORA je nižší, ako u pacientov s RA. V talianskej štúdií sa ukázalo, že pomer žien a mužov pri výskyte EORA

je 1,6 : 1, pričom pri YORA – „younger onset RA“ je pomer 4,4 : 1 (2). V gréckej publikácii sa ukázalo, že výskyt RA vo vyššom veku (EORA) je podobný ako v talianskej štúdií 1,4 : 1/3. Je zaujímavé, že EORA má veľmi často veľmi prudký začiatok ochorenia. Bajocchi a spol. (2) vo svojej štúdií zistili, že akútny začiatok pri EORA je v 33,6 %, naproti tomu u mladších jedincov to býva len pri 13,6 %.

### Patogenéza EORA

V starobe dochádza k stavu abnormálnej regulácie imunitných funkcií, ktorý u osôb vyššieho veku prispieva k zvýšenej vnímavosti na infekcie, autoimunitné a nádorové choroby. Komplex zmien v imunitných mechanizmoch vo vyššom veku, ktoré sa uvádzajú v ďalšej časti článku sa môže podieľať na rozvoji EORA. Okrem uvedených porúch prirodzenej a získanej imunity, protilátkovej a bunkovej špecifickej imunity v staršom veku sa v priebehu starnutia popisujú aj defekty pri spracovaní antigénu či apoptóze buniek. Dôležitý podiel v patogenéze EORA môže mať aj porucha funkcie imunitného aparátu zapríčinená postupným znižovaním funkcií T lym-

focytov a spojená s rozvojom chronického zápalu. Predpokladá sa, že imunologické zmeny v priebehu fyziologického starnutia sa môžu podieľať na modifikovanom priebehu (klinickom a laboratórnom) pri RA vyššieho veku (3).

Výskyt prítomnosti reumatoidného faktora (RF) je podstatne nižší u pacientov s EORA, pričom je všeobecne známe, že prítomnosť IgM – RF sa zvyšuje v priebehu fyziologického starnutia v ľudskej populácii. Vencovský (3) uvádza, že kritérium prítomnosti RF je z hľadiska diagnostického procesu vo vyššom veku menej dôležité, pretože pozitivita RF v populácii jedincov nad 60 rokov bez zjavného ochorenia sa pohybuje okolo 15–20 % i keď väčšinou sa jedná o vysoké hladiny (4).

Vencovský (3) ďalej uvádza, že u časti séronegatívnych pacientov s EORA sa dajú dokázať RF senzitívnejšou metódou, takže frekvencia sa zrejme toľko neodlišuje, skôr sa jedná o RF iného typu (5). ELISA metódou sa určujú izotypy RF. IgG RF je asociovaný s prítomnosťou vaskulitídy, IgA RF s vývojom kostných erózií. Pre EORA je tiež charakteristické to, že artritický syndróm je viacmenej ohraničený na veľké

kĺby. Dôležitou otázkou je aj prognóza „outcome“ pacientov s EORA. Základné odlišnosti pri EORA sú:

1. približne rovnaký výskyt choroby medzi ženami a mužmi,
2. častejší akútny začiatok choroby,
3. častejšie postihnutie veľkých kĺbov,
4. častejšia oligoartikulárna distribúcia,
5. častejšie systémové prejavy na začiatku – vysoká sedimentácia erytrocytov, úbytok na váhe, či únava,
6. častejší výskyt „séronegativity“, t. j. neprítomnosti RF pri detekcii bežnými aglutinačnými testami,
7. horšia funkčná schopnosť a znížená kvalita života pacientov s EORA,
8. o niečo častejšie prípady so závažným priebehom, kde dôjde rapídne ku vzniku ťažkého funkčného postihnutia a deštruktívnych zmien.

### Charakteristika RA a základné rozdiely ochorenia vo vyššom veku

RA je chronické, systémové, zápalové ochorenie, ktorého hlavné prejavy sa týkajú synoviálnej výstelky kĺbov, šliach a puzdra. Klinicky sa najčastejšie prejavuje chronickou symetrickou polyartritídou. Systémové prejavy zahŕňujú variabilnú prítomnosť mimokĺbových príznakov, z ktorých najčastejšie sú serozitída, vaskulitída, tvorba uzlíkov, celková dekalcinácia, výrazná tvorba proteínov akútnej fázy a produkcia autoprotílátok.

RA sa vyskytuje prakticky na celom svete. V priemere sú chorobou asi 3 x častejšie postihnuté ženy ako muži. Najcharakteristickejšie prejavy ukazujú diagnostické kritériá. Prevalencia choroby je okolo 1 %. Aj keď RA skrakuje v priemere život o 5 – 10 rokov, ide o chronické, dlhotrvajúce ochorenie, takže prevalencia RA v populácii nad 60 rokov sa pohybuje okolo 2 – 3 % (6). Väčšina týchto chorých má RA dlhú dobu a preto je možné stretnúť sa s pokročilými stavmi, ktoré v dôsledku deštruktívnych kĺbových zmien vedú k závažným deformitám a ťažším funkčným zmenám. Choroba začína väčšinou medzi 30. – 50. rokom, avšak až 1/3 vzniká po 60. roku veku. Pretože sa v niektorých aspektoch takto vzniknutá RA odlišuje od choroby vzniknutej v strednom veku (YORA – *young onset rheumatoid arthritis*) vymedzuje sa niekedy ako zvláštna jednotka – RA vzniknutá vo vyššom veku (EORA) (1, 2, 3, 6).

### Klinický obraz RA so zreteľom na zmeny pri priebehu vo vyššom veku

Spektrum klinických prejavov RA je variabilné a zahŕňa mierne prípady s ľahkou synovitídou a krátkodobou rannou stuhnutosťou, ale i ťažké a imobilizujúce artritídy s rýchlou deštrukciou kĺbového tkaniva a závažnými mimokĺbovými príznakmi.

Začiatok choroby je najčastejšie chronický – artritída sa vyvíja pomaly behom týždňa až mesiacov, niekedy s prodromálnymi príznakmi – zvýšená teplota, únava, úbytok hmotnosti, nechutenstvo. V menšom percente prípadov začne RA akútne alebo perakútne behom niekoľkých dní. Jedna štúdia uvádza, že až 26 % pacientov s EORA malo takýto začiatok (7). Typické pre RA je polyartikulárne, symetrické postihnutie, aj keď na začiatku choroby môže artritída postihnúť iba jeden alebo niekoľko málo kĺbov, čo je pri EORA častejšie. Zistilo sa, že u starších osôb s RA sa menej často vyskytujú podkožné uzly ako u mladších chorých s RA. Vo vyššom veku je tiež väčšia tendencia k postihnutiu veľkých kĺbov. Typickou lokalizáciou sú ramená, kde ochorenie veľmi často začína. V týchto prípadoch robí problémy rozlíšenie od reumatickej polymyalgie, ktoré môže byť na začiatku ochorenia skoro nemožné (8, 9, 10). Súčasne s artritídou sa objavuje ranná stuhnutosť, ktorú chorí opisujú ako pocit tuhosti a napätosti prstov na rukách a neschopnosť ohnúť drobné kĺby na rukách. Ranná stuhnutosť trvá rôzne dlhú dobu, často niekoľko hodín a ústupu stuhnutosti napomáha niekedy zahriatie a ponorenie rúk do teplej vody.

RA môže zasiahnuť takmer všetky synoviálne kĺby, výnimkou väčšinou bývajú distálne interfalangeálne kĺby rúk a nôh. Na rukách sa objavuje charakteristické vretenovité opuchnutie proximálnych interfalangeálnych kĺbov a nápadná atrofia interoseálnych svalov. S postupnou progresiou ochorenia vedú deštruktívne zmeny k radiálnej rotácii karpálnych kostí a ulnárnej deviacie prstov na rukách, predovšetkým v MCP kĺboch. Môžu sa objaviť sublúxie a luxácie v metakarpofalangeálnych (MCP) a proximálnych interfalangeálnych (PIP) kĺboch. Typickými zmenami sú deformita labutej šije (flexia v MCP, hyperextenzia v PIP a flexia v DIP kĺboch) a deformita gombikovej diery (flexia v PIP a hyperextenzia v DIP kĺboch). Závažnou komplikáciou je syndróm karpálneho tunela, ktorý vzniká v dôsledku útlaku n. medianus opuchom a synoviálnou hyperpláziou v zápästnom kĺbe, keď silný transverzálny karpálny väz nedovolí dekompresii. Prejavuje sa necitlivosťou, bodavou bolesťou prvého až radiálnej polovice štvrtého prstu spoločne so svalovou atrofiou tenaru. Postihnutie lakťov vedie k vzniku flekčnej kontraktúry a až v neskor-

ších štádiách k obmedzeniu flexie. Ramenné kĺby sú postihnuté pomerne často ako v glenohumerálnom, tak akromioklavikulárnom kĺbe. Asi u 20 % pacientov sa nájdu ruptúry v manžete rotátorov. Bedrové kĺby sú postihnuté častejšie vo vyššom veku. Reumatoidná koxitída je známka nepriaznivého vývoja. Časté postihnutie kolenných kĺbov vedie k vývoju osových deformít, laxite väzov za vzniku „uvoľneného kolena“ a k flekčnej kontraktúre. Zmnoženie synoviálnej tekutiny je v kolennom kĺbe ľahko dokázateľné a ľahko dostupné pre prípadné diagnostické vyšetrenie. Tekutina môže prenikať do popliteálnej cysty, ktorá sa označuje ako Bakerova cysta. Ruptúra tejto cysty s vyprázdnením obsahu medzi svalmi lýtky vyvoláva bolestivé opuchnutie a môže viesť k zámene s flebotrombózou. Členkové kĺby sú postihnuté väčšinou iba u ťažkých foriem RA. Postihnutie metatarzofalangeálnych kĺbov (MTP) je oveľa menej časté pri EORA ako pri YORA. Pokiaľ sa objaví, vedie ku vzniku radu deformít. Dorzálna sublúxia proximálnych faláng vedie k deformite „kladivkových prstov“, pri ktorej môže byť značne obmedzená chôdza i státie. Častý je halux valgus. Závažné môže byť postihnutie krčnej chrčtice, predovšetkým v atlantoaxiálnom kĺbe. Ligamentum transversum, ktoré drží dnes axis v stabilnej polohe pri prednom oblúku atlasu, sa môže vplyvom zápalu uvoľniť a dovoliť tak ventrálnu sublúxiu atlasu. Ďalej môžu byť postihnuté intervertebrálne disky a intervertebrálne kĺby. Pomerne častá artritída temporomandibulárnych kĺbov spôsobuje bolesti pri žuvaní a tieto symptómy sa môžu zamieňať so zubným postihnutím. Postihnutie krikooarytenoidálnych kĺbov môže vyvolať chraptot až inšpiračný stridor. Sternoklavikulárne a manubriosternálne postihnutie je časté, väčšinou však klinicky nie príliš významné.

Práca Yazicího a spol. (11) uvádza, že EORA začína po 60. roku života, klinicky je rozdielna od YORA tým, že u mladších jedincov začína ochorenie u žien 3 x častejšie oproti mužom. Má akútny začiatok, naproti tomu RA v strednom veku má začiatok plazivý a často nevyrazný. U pacientov vo vyššom veku je tendencia akútneho začiatku, ktorý sa podobá často infekčnému ochoreniu. Je známe, že u starších pacientov býva postihnutie veľkých proximálnych kĺbov, najmä ramien, naproti tomu pri

Tabuľka 1. Porovnanie obrazu klasickej formy RA a vzniknutej RA vo vyššom veku (upravené podľa Yazicího a spol.) (11).

	Klasická RA	RA vo vyššom veku
muži : ženy	1 : 2	1 : 1
vek začiatku	30 – 50 rokov	viac ako 60 rokov
začiatok	postupný	častejšie akútny, systémové prejavy
postihnutie kĺbov	polyartikulárne	častejšie oligoartikulárne
lokalizácia postihnutia	malé kĺby	častejšie veľké kĺby
priebeh	rôzna závažnosť	častejšie závažnejší
prognóza	rôzna	častejšie závažnejšia
reumatoidný faktor	častejšie pozitívny	častejšie negatívny

RA stredného veku sú postihnuté hlavne drobné kĺby rúk – PIP kĺby a MCP kĺby (tabuľka 1) (1, 3).

U osôb staršieho veku je niekedy klinický obraz podobný polymyalgia rheumatica, alebo tzv. syndrómu RS<sub>3</sub>PE. Jedná sa o ustupujúcu symetrickú synovitídu s mäkkým opuchom dorza rúk. U pacientov vyššieho veku býva častejšie systémové postihnutie a vysoká sedimentácia na začiatku choroby. V popredí býva únava, strata na váhe a vysoká sedimentácia.

Porovnanie obrazu klasickej formy reumatoidnej artritídy a reumatoidnej artritídy vo vyššom veku vidíme v tabuľke 1.

### Mimokĺbové príznaky

Reumatoidné uzlíky sú častejšie mimokĺbovou známou pri RA a vyskytujú sa asi u 20 – 30 % chorých, prakticky vždy spoločne s RF. Najčastejšie sa vyskytujú v podkoží nad proximálnou hranou ulny a nad olekranonom. Mnohopočetný výskyt nad drobnými ručnými kĺbmi sa označuje ako reumatoidná nodulóza. Menej často sa uzlíky nájdu v sakrálnej či okcipitálnej oblasti, vzácne v laryngu, srdci, či pľúcach.

Vážnou komplikáciou môže byť vaskulitída. Klinické prejavy zahŕňajú vyrážku, kožné vredy, senzorkú i motorickú periférnu neuropatiu. Pľúcne postihnutie sa môže manifestovať pleuritídou, intersticiálnou pľúcnou fibrózou alebo prítomnosťou reumatoidných uzlíkov. Pri RA sa popisuje celý rad kardiálnych problémov, napr. perikarditída, myokarditída, endokarditída, defekty vedenia a arteritída, ktoré však väčšinou nespôsobia symptomatické problémy. Sekundárna amyloidóza sa vyskytuje pri RA v 7 % prípadov pokročilých štádií ochorenia, teda predovšetkým u starších chorých s dlhodobým priebehom. Manifestuje sa predovšetkým postihnutím obličiek. Tie však môžu byť tiež nepriamo poškodené vplyvom terapie. Najčastejším očným postihnutím je suchá keratokonjunktivitída (KCS), ktorá sa vyskytuje asi u 10 – 35 % pacientov.

### Osteoporóza pri reumatoidnej artritíde vo vzťahu k veku

Pri reumatoidnej artritíde (RA) dochádza k vývoju chronického zápalového procesu, ktorý postihuje synoviu kĺbov. Aj keď za morbiditu u pacientov je zodpovedné hlavne fokálne postihnutie kĺbov, jedná sa jednoznačne o systémové ochorenie, pričom zápalovým procesom môže byť postihnutý celý skelet. Dochádza k vývoju štruktúrneho postihnutia kĺbov (kostné erózie), k vývoju juxtaartikulárnej osteopénie a osteoporózy, ktoré sú aj hlavnými rádiologickými znakmi zahrnutými v klasifikačných kritériách pre reumatoidnú artritídu. U pacientov s RA bol zistený dvojnásobne vyšší výskyt osteoporózy v porovnaní so zdravou populáciou. Osteoporóza vedie k zvýšenému riziku fraktúr, čo je spojené so zvýšenou morbiditou a mortalitou. K vzniku osteoporózy pri RA prispieva-

jú nielen primárne rizikové faktory osteoporózy, ale navyše zápal, imobilizácia a užívanie glukokortikoidnej liečby. Kvantitatívne stanovenie periartikulárnej a generalizovanej straty kostnej hmoty môžu byť do budúcnosti spoľahlivými indikátormi ďalšieho priebehu choroby. Hlavnými rizikovými faktormi vzniku osteoporózy a fraktúr pri RA sú trvanie choroby, závažnosť priebehu, stupeň imobilizácie, vek, ženské pohlavie a užívanie glukokortikoidov. Zistilo sa, že u žien všetkých vekových kategórií s RA je dvojnásobne vyšší výskyt osteoporózy.

Liečba látkami blokujúcimi účinok TNF- $\alpha$  a IL-1 sa ukázala ako účinná v prevencii kĺbového poškodenia. Zatiaľ však nie je dostatočné množstvo informácií o tom, či tieto látky taktiež pozitívne ovplyvňujú periartikulárnu a generalizovanú stratu kostnej hmoty.

Ako bolo uvedené vyššie, na vzniku osteoporózy u pacientov s RA sa podieľajú primárne rizikové faktory vzniku osteoporózy (vek, ženské pohlavie), ako aj ďalšie faktory špecifické pri RA – samotný zápalový proces, znížená mobilita pacientov s RA a glukokortikoidná a imunosupresívna liečba. Preto identifikácia nezávislej úlohy systémového zápalového procesu na kostnú prestavbu pri RA je komplikovaná vzhľadom na prítomnosť vyššie uvedených faktorov. Viaceré štúdie však ukázali, že existuje spojenie medzi systémovou osteoporózou a zápalovou aktivitou choroby vyjadrenou sedimentáciou erytrocytov a sérovou hladinou C reaktívneho proteínu. U pacientov s ťažším priebehom choroby (vyššou aktivitou zápalu) a vyšším počtom postihnutých kĺbov sa zistila aj väčšia strata kostnej hmoty. Neexistuje však dostatočné množstvo dôkazov o tom, či supresia zápalového procesu je sprevádzaná zastavením redukcie kostnej hmoty. Vo všeobecnosti by liečba modifikujúca priebeh choroby mala priaznivo pôsobiť aj na kostný status pacientov, čo sa potvrdilo aj niektorými štúdiami, v ktorých antiinflamačná liečba ukázala zníženie progresie RA v rádiologickom obraze. Pri liečbe konvenčnými ochorenie modifikujúcimi liekmi (sulfasalazín, metotrexát) nedošlo u pacientov počas liečby k redukcii kostnej hmoty.

Na rozdiel od postmenopauzálny osteoporózy je osteoporóza pri RA charakterizovaná prevažne zachovaním kostnej hmoty v axiálnom skelete a značnou stratou kostnej hmoty v periférnych kostiach. Strata kostnej hmoty pri RA sa objavuje už v skorých štádiách ochorenia, preto manažment osteoporózy treba zväziť v skorom priebehu ochorenia. Prevenciou generalizovanej straty kostnej hmoty pri RA je antiresorpčná liečba osteoporózy (bisfosfonáty a hormonálna substitučná liečba). V štúdiách u pacientov liečených antiresorpčnou liečbou došlo k nárastu kostnej hmoty na rozdiel od pacientov, ktorí dostávali kalcium, vitamín D alebo nedostávali žiadnu liečbu osteoporózy. U pacientov, ktorí súčasne užívali antiresorpčnú a glukokortikoid-

nú liečbu došlo k zastaveniu úbytku kostnej hmoty, zatiaľ čo u pacientov s glukokortikoidnou liečbou bez antiresorpčnej liečby došlo k úbytku kostnej hmoty. Z tohto dôvodu je nutné zdôrazniť potrebu manažmentu osteoporózy u pacientov s RA. Otázkou zostáva výber pacientov na diagnostiku osteoporózy pomocou DXA merania. Identifikácia pacientov by mala prebiehať na základe zhodnotenia rizikových faktorov u jednotlivého pacienta alebo na základe skríningu všetkých pacientov (12, 13, 14).

### Laboratórne vyšetrenia

Sedimentácia červených krviniek je u väčšiny pacientov výrazne zvýšená a koreluje s aktivitou ochorenia. Vo vyššom veku býva FW, ale i C-reaktívny proteín pri RA vyšší ako pri klasickej RA (43, 44). RF sú pri YORA prítomné asi v 80 – 85 % pacientov, zatiaľ čo pri EORA asi v 65 % (5). Prítomnosť RF je z hľadiska diagnostického vo vyššom veku menej dôležitá, pretože pozitivita RF v populácii jedincov nad 60 rokov bez zjavného chronického ochorenia sa pohybuje okolo 15 – 20 %, aj keď nejde väčšinou o vysoké hladiny (4). Vo vyššom veku sa preto odporúča uvažovať ako prvý pozitívny titer RF 1 : 1280 v latexovom fixačnom teste, na rozdiel od stredného veku, kde je to 1 : 160. U časti „seronegatívnych“ EORA pacientov sa dajú dokázať RF senzitivnejšou metódou, takže frekvencia sa zrejme toľko neodlišuje, ide skôr o výskyt iného typu RF (3). ELISA metódou sa určujú izotypy reumatoidných faktorov – IgG RF je asociovaný s prítomnosťou vaskulitídy, IgA RF s vývojom kostných erózií. Novo určované anti-CCP protilátky majú vysokú špecifickosť k RA a korelujú so závažnými chorobami. Zdá sa, že ich prítomnosť na začiatku ochorenia môže mať významnú prognostickú hodnotu (3). Anti-CCP však neboli študované pri EORA, na rozdiel od RF, kde ich prítomnosť súvisí s perzistenciou artritídy, rýchlejším a väčším funkčným postihnutím a vyššou mortalitou (15).

### Diferenciálna diagnóza

Základnou nozologickou jednotkou, ktorú treba odlišiť oproti EORA je polymyalgia rheumatica. V r. 1992 Healey (16) poukázal na veľmi zreteľný a podobný výskyt klinických prejavov u pacientov s polymyalgia rheumatica a u seronegatívnej RA. Neskoršie temporálna arteritída sa zistila u pacientov s obidvoma diagnózami. Autorov záver bol, že neerozívna symetrická synovitída môže byť prítomná u polymyalgia rheumatica, alebo u polyartritídy, ktorá napodobňuje RA vo vyššom veku. Pri polymyalgia rheumatica nebývajú však prítomné protilátky proti citrulínovým peptidom (CCP), ktoré sú vysoko špecifické pri RA. Treba upozorniť na štúdiu španielskych autorov, ktorí poukázali na to, že prítomnosť anti-CCP protilátok u pacientov s klinickými symptómami polymyalgia rheumatica svedčí o tom, že

ochorenie sa musí prehodnotiť ako vznik EORA (17). Pri postihnúť ramien u pacientov s EORA a polymyalgia rheumatica je potrebné ultrasonografické vyšetrenie, ktoré ukáže symetrický a masívny zápal periartikulárnych štruktúr a kĺbov pri EORA, pričom postihnutie len jedného ramena s nízkym stupňom zápalu je skôr typickejšie pri polymyalgia rheumatica. Na druhej strane v iných štúdiách toto pozorovanie sa nezistilo ako pri ultrasonografickom vyšetrení, tak ani pri magnetickej rezonancii u pacientov s polymyalgia rheumatica. Pri súhrne tejto problematiky je treba povedať, že polymyalgia rheumatica podobná EORA by mohla skôr predstavovať RA podobnú polymyalgia rheumatica a anti-CCP protilátky môžu hrať významnú úlohu pri diferenciálnej diagnóze (17).

### Ustupujúca séronegatívna symetrická synovitída s mäkkým opuchom

Jedná sa o symetrickú akútnu synovitídu, ktorá postihuje drobné kĺby rúk a zápästia, alebo nohy a členky a postihuje osoby vyššieho veku, najmä mužov (17). Extenzorová tenosynovitída je porucha, ktorá je zodpovedná za mäkký opuch dorsa rúk a nôh (18). Podobný klinický obraz s mäkkým opuchom sa však môže vyskytovať pri polymyalgia rheumatica, pri reumatoidnej artritíde, pri spondyloartritíde, ale tiež pri hematologických nádoroch a pri ohrozených nádoroch. Pri týchto nozologických jednotkách edém býva distribuovaný asymetricky. Pri tomto ochorení býva zvýšená sedimentácia červených krviniek a reaktantov akútnej zápalovej fázy. Terapia malými dávkami glukokortikoidov je veľmi účinná. Naproti tomu však je potrebné upozorniť, že v klinickom obraze môžu pretrvávajúť známky kontraktúr prstov, zápästia, lakťových kĺbov. V dvoch tretinách prípadov je prítomnosť HLA-B7. Nález HLA-B7 upozorňuje na to, že nozologicky jednotka RS<sub>3</sub>PE je odlišná od EORA. V diferenciálnej diagnostike RS<sub>3</sub>PE je potrebné upozorniť aj na možný výskyt paraneoplastického syndrómu (19).

### Spondyloartritídy

Medzi spondyloartritídy patrí ankylozujúca spondylitída, psoriatická artritída, reaktívne artritídy, artritídy spojené so zápalom hrubého čreva a nediferencované formy. Najčastejšie postihujú hrudnú chrbticu, sakroiliakálne kĺby, ale môžu byť prítomné aj extraartikulárne manifestácie vrátane periférnej entezitídy, tenosynovitídy a burzitídy. Tieto prejavy sú veľmi dôležité pri diferenciálnej diagnóze jednotlivých nozologických jednotiek. Periférne symptómy a prejavy sú obvykle asymetrické. Zobrazovacie techniky, ku ktorým patrí rtg, MRI, CT a ultrazvuk sa obvykle používajú pri vyšetrení a nozografickom ohrození jednotlivých nozologických jednotiek.

Ankylozujúca spondylitída (AS) je známe ochorenie v mladom veku a je skutočne veľmi vzácné,

ak napodobňuje EORA. Problém diferenciálnej diagnostiky spondylartritídy od EORA sa objavuje častejšie u starších ľudí s nediferencovanou spondyloartritídou a u psoriatickej artritídy, ktorá začína vo vyššom veku.

Ďalej pri rozlíšení medzi symetrickou psoriatickou polyartritídou bez postihnutia axiálneho skeletu vo vyššom veku a RA v prvých fázach choroby narážajú reumatológovia na veľké ťažkosti. Vyplyva to z toho, že ani zobrazovacie techniky nie sú schopné zistiť typické zmeny pre tú ktorú chorobu. Edém dolných končatín sa totiž môže vyskytnúť ako pri psoriatickej artritíde, tak aj pri reumatoidnej artritíde. Nevyskytuje sa však pri reumatoidnej artritíde entezitída, ani daktylitída. Tieto klinické prejavy sú

charakteristické pre psoriatickú artritídu. Stanovenie anti-CCP protilátok nemôže byť istým kritériom pre rozlíšenie týchto dvoch nozologických jednotiek, pretože pozitivita týchto protilátok býva u 7 – 16 % prípadov psoriatickej artritídy (1).

### Kryštálmi vyvolané artritídy

Lokálne príznaky zápalu sú viac časté pri kryštálmi indukovanvej artritíde ako pri EORA. Mikrokryštály natrium urátu pri dne sa obvykle nachádzajú v synoviálnej tekutine. Klinický obraz je často charakterizovaný opakovanými atakmi artritídy, ktoré sú lokalizované na jednom alebo viacerých kĺboch a dobre odpovedajú na liečbu nesteroidnými antireumatikami alebo kolchicínom. Symetrická polyartritída býva



## A cítim sa dobre

▶ **Aflamil má nízke riziko krvácania z horného gastrointestinálneho traktu<sup>2</sup>**

▶ **Aflamil je nesteroidné antireumatikum, ktoré má minimum nežiadúcich účinkov na trávenie<sup>1</sup> a preto umožňuje pacientovi cítiť sa dobre**

#### Skrátená informácia o prípravku Aflamil:

**Lievivá látka:** 1 filmom obalená tableta obsahuje aceclofenacum 100 mg. **Indikácie:** Na liečbu zápalu a bolesti pri reumatoidnej artritíde, ankylozujúcej spondylartritíde (Bechtereva choroba), artróze, ako aj pri iných bolestivých ochoreniach pohybového systému (napr. humeroskapulárna periartitída a mimokĺbový reumatizmus). Ako analgetikum pri bolestivých stavoch (vrátane bolesti kĺbov alebo zubov a primárnej dysmenorey). **Dávkovanie:** Dospelí: Odporúčaná dávka pre dospelých je jedna filmom obalená tableta dvakrát denne (jedna tableta ráno a jedna večer). **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo, na iné NSAID (napr. diklofenak) alebo na akúkoľvek pomocnú látku lieku, pacienti s rozvinutými príznakmi astmy, urtikárie alebo akútnej rinítidy po podaní kyseliny acetylsalicylovej (napr. ASPIRIN, ANOPYRIN a ACYLPYRIN) alebo po iných NSAID, aktívny peptický vred alebo gastrointestinálne krvácanie. Tehotenstvo a dojčenie. Ťažké poškodenie srdca, obličiek alebo pečene, akútne krvácanie, detský vek. **Špeciálne upozornenia:** Aceclofenac sa musí podávať so zvýšenou opatrnosťou pacientom s gastrointestinálnym ochorením a s anamnézou peptického vredu, ďalej pacientom s hepatálnym, renálnym alebo kardiálnym poškodením, ulceratívnou kolitídou, Crohnovou chorobou; cerebrovaskulárnym krvácaním, porfyriou, hematopoetickým ochorením, poruchami krvnej zrážavosti, retenciou tekutín alebo hypovolémiou, počas súčasnej liečby diuretikami, ako aj počas rekonvalescencie po operácii. **Liekové a iné interakcie:** Podávanie aceclofenacu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súčasne podávaného fenytoínu, digoxínu, lítia, cimetidínu, mikonazolu, sulfafenazolu a amidarónu; môže tiež znížiť nátriuretický účinok diuretik, môže zosilňovať účinky antikoagulancií, nefrotoxicitu cyklosporínu a takrolimu, metotrexátu. Kombinované použitie NSAID a inhibitorov ACE je spojené s vyšším rizikom akútneho renálneho zlyhania u dehydratovaných pacientov. Kombinované použitie s kyselinou acetylsalicylovou (napr. ASPIRIN, ANOPYRIN a ACYLPYRIN) alebo s inými NSAID môže zvýšiť frekvenciu a závažnosť možných nežiaducich účinkov. **Nežiaduce účinky:** Väčšina nežiaducich účinkov je mierna, reverzibilná a gastrointestinálneho typu (dyspepsia, bolesť brucha, nevoľnosť alebo hnačka). Prítomnosť sa môže vyskytnúť slabosť. Tiež sa pozorovali kožné reakcie (svrbenie a vyrážky). **Balenie:** 60 filmom obalených tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Gedeon Richter Ltd., Budapešť, Maďarsko. **Registračné číslo:** 29/0134/04-S **Dátum poslednej revízie textu:** September 2006. **Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku.** Liek je viazaný na lekárske predpis a čiastočne hrađený zdravotnou poisťovňou. Určené pre odbornú verejnosť.



GEDeon RICHTER

<sup>1</sup>Yanagawa A et al. Jap J Rheumatol 1998; 8: 249-259  
<sup>2</sup>Laporte J.-R. et al. Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420

Podrobné informácie o prípravkoch získate na adrese: Gedeon Richter, Šoltésovej 12, 811 08 Bratislava  
Tel.: 02 / 5020 5801, fax: 02 / 5020 5813  
richtergedeon@richterg.sk • www.richterg.sk

obvyklá. U mužov dna začína typicky v mladšom veku, ale u žien môže začať neskoršie. Rádiologické abnormality, ku ktorým počítame depozity urátov v mäkkých tkanivách, paraartikulárne erózie, osteolytické oblasti, sa nachádzajú v pokročilých fázach ochorenia. Pri diferenciálnej diagnostike dny je potrebné počítať aj s možnosťou sekundárnej dny (napríklad dlhodobá terapia diuretikami).

Pri kalcium pyrofosfátovej artropatii rtg obraz ukáže bodkovité alebo lineárne kalcifikáty u fibróznej chrupky, artikulárnej chrupky a v kĺbových puzdrách. Treba brať na zreteľ, že tieto kalcifikáty sa nemusia prejavovať symptómami zápalu, ale môžu hlavne u starších ľudí prebiehať asymptomaticky, čím komplikujú diferenciálnu diagnózu (20).

### Rôzne chorobné stavy

Erozívna osteoartróza môže byť mylne považovaná za vývoj RA, pri erozívnej osteoartróze však bývajú postihnuté DIP kĺby a výnimočne MCP kĺby, čo pri EORA býva opačne. Pri erozívnej OA je kostná erózia uložená centrálna, na rozdiel od marginálnych pri RA. Anti-CCP protilátky môžu pomôcť pri diferenciálnej diagnostike, pretože pri erozívnej osteoartritíde bývajú negatívne. Vzhľadom na výskyt erozívnej osteoartrózy pri vyššom veku parameter RF nebýva spofahlivý, pretože býva výskyt pozitivity RF vo vyššom veku častejší (3). Jedna z dvoch podjednotiek hepatitídy C je charakteristická tým, že býva prítomná artritída, ktorá napodobňuje RA a musí sa zobrať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze u starších osôb, hlavne tam, kde HCV infekcia býva častejšia. Artritída je charakterizovaná tým, že nebývajú prítomné reumatoidné uzlíky, sedimentácia červených krviniek býva zvýšená u polovice pacientov. Klinický priebeh ochorenia je obvykle miernejší ako pri RA (nebývajú prítomné erózie), ani-CCP protilátky nebývajú prítomné pri artritíde, ktorá je vo vzťahu k hepatitíde C.

Artritída, ktorá je podobná reumatoidnej artritíde, môže byť prvou manifestáciou skrytej malignity (19). Mok a Kwan (21, 22) naznačili, že aktívna polyartritída, ktorá má nevysvetliteľnú anémiu a celkové symptómy, pričom neodpovedá na adekvátnu liečbu, môže byť spojená so skrytou a neobjasnenou nádorovou chorobou. Účinná terapia malignity môže potom potlačiť artritídu u takýchto chorobných stavov.

### Liečebné postupy pri EORA

Základnými liečebnými postupmi pri RA sú:

1. zlepšenie príznakov a symptómov aktívneho zápalu,
2. zastavenie tkanivovej deštrukcie,
3. zachovanie kĺbovej funkcie,
4. prevencia kĺbových deformít,

5. zabrzdenie progresie ochorenia vo vzťahu k morbidite.

### Nefarmakologická liečba

Základnými nefarmakologickými postupmi sú špeciálne rehabilitačné prístupy, ktorých cieľom je zachovať kĺbovú funkciu a tiež funkciu priečne pruhovaného svalstva. Treba si uvedomiť, že pacienti s RA sú náchylní na vývoj kardiovaskulárnych chorôb a osteoporózy. Preto je dôležité, aby pacienti s RA mali aj primeranú fyzickú aktivitu. Bohužiaľ, je veľmi ťažké štandardizovať rehabilitačné techniky a vzájomne porovnávať ich účinky pri rozličných rehabilitačno-liečebných režimoch. Navyše, rehabilitačná liečba pri EORA nie je z vedeckého hľadiska doposiaľ spracovaná.

### Farmakologická liečba

Manažment farmakologickej liečby pri EORA musí zobrať do úvahy zmeny organizmu v priebehu fyziologického starnutia, hlavne v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky liekov, ďalej je potrebné zobrať do úvahy koexistenciu ďalších chorôb a liekov, pretože v priebehu fyziologického starnutia môže dôjsť aj k redukcii účinnosti toho ktorého lieku. Zníženie klírens môže byť zavinené redukciami objemu pečene, čo má za následok zníženú enzymovú aktivitu, ďalej farmakokinética môže byť znížená v dôsledku zníženého prietoku obličkami zníženou glomerulárnou filtráciou a tubulárnou funkciou. Všeobecne je známe, že pri EORA pacienti dostá-

vajú viac liekov, pretože v priebehu fyziologického starnutia dochádza k vývoju polymorbidity oproti mladším chorým a je tu možnosť vysokého rizika liekových interakcií. Polypragmázia môže viesť tiež k poruche kognitívnych funkcií, poruchám videnia a ďalším zmenám.

Existuje 5 skupín liekov, ktoré sa používajú pri EORA. Jedná sa o analgetiká, nesteroidné antireumatiká, glukokortikoidy, klasické lieky modifikujúce priebeh ochorenia a anticytokinovú terapiu (23). S pokročilým vekom dochádza k porušeniu rôznych funkcií na úrovni molekulovej, bunkovej, tkanivovej a orgánovej. V dôsledku toho farmakokinética a farmakodynamika liekov môže byť zmenená v skupine starších chorých so zápalovými reumatickými chorobami, najmä s EORA. Ďalej je to polymorbidita ako napríklad strata zraku, cerebrovaskulárna choroba, porucha kognitívnych funkcií, ktoré môžu negatívne vplyvať na možnosti výberu terapeutických postupov. Takisto treba upozorniť, že lieky, ktoré sa používajú pri EORA môžu mať zvýšené riziko nežiaducich reakcií ako dôsledok pokročilého veku, musia byť predpisované s veľkou opatrnosťou a liečba sa musí priebežne monitorovať ošetroujúcim lekárom, ako reumatológom tak aj gerontológom. Viac o farmakologickej liečbe RA v článku *Reumatoidná artritída – klinický obraz, diagnostika a liečba* na stranách 6–13.

**prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., FRCP**  
Národný ústav reumatických chorôb  
Nábřežie I. Krasku 4, 921 01 Piešťany  
e-mail: rovensky.jozef@nurch.sk

### Literatúra

1. Olivieri J, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis. *Drug Aging* 22, 2005; No. 10: 809–822.
2. Bajocchi G, La Corte R, Locaputo A et al. Elderly onset rheumatoid arthritis: clinical aspects. *Clin Exp Rheumatol* 20, 2000; 18 Suppl.: 49–50.
3. Vencovský J. Reumatoidní artritída ve vyšším věku. *Postgraduální medicína*, 6, 2004; No. 1: 73–74.
4. Hrnčíř Z. Klinický význam reumatoidních faktorů. Praha: Avicenum 1986: 1–120.
5. Vencovský J. Reumatoidní faktory u reumatoidní artritidy začínající ve vyšším věku. *Čas Lék. čes* 130, 1991: 108–111.
6. Papadopoulos JA, Katsimbi P, Alamos Y et al. Early rheumatoid arthritis patients: relation of age. *Rheumatol Int.* 23, 2003: 70–74.
7. Corrigan AB, Robinson RG, Terenty TR et al. Benign rheumatoid arthritis in the aged. *BMJ*, 1; 1974: 444–446.
8. Van Schaardenburg D. Rheumatoid arthritis in the elderly. *Drugs Aging* 7, 1996: 30–37.
9. Deal CL, Meenan RF, Goldenberg DL et al. The clinical features of elderly onset rheumatoid arthritis. A comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum.* 28, 1985: 987–994.
10. Terkeltaub R, Esdaile J, Décarý F et al. A clinical features of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. *J Rheumatol* 10, 1983: 418–424.
11. Yazici Y, Paget SA. Elderly – onset rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin of N America*, 26, 200, 3: 517–526.
12. Goldring SR. Osteoporosis associated with rheumatologic disorders. In: Marcus, Feldman, Nelson and Rosen *Osteoporosis*, 3rd Edition, Elsevier; 2008: 1387–1392.
13. Payer J, Rovenský J, Killinger Z. Lexikón osteoporózy. Bratislava: SAP 2007.
14. Laan, Buijs, Verbeek et al. Bone mineral density in recent onset RA. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 52, 1993: 21–26.
15. Van der Heijde DM, Van Riel PM, Van Leeuwen MA et al. Older versus younger onset rheumatoid arthritis results at onset and after 2 years of prospective follow-up study of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1991, 18: 1285–1289.
16. Healey LA. Polymyalgia rheumatica and seronegative rheumatoid arthritis may be same entity. *J Rheumatol* 19, 1992: 270–272.
17. Gonzalez-Gay MA, Hajeer AH, Dababneh A et al. Seronegative rheumatoid arthritis in elderly and polymyalgia rheumatica have similar patterns of HLA association. *J Rheumatol* 28, 2001: 122–125.
18. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. RS3PE syndrome an overview. *Clin Exp Rheumatol* 20, 2000; 18 Suppl.: 53–55.
19. Cantini F, Salvarani C, Olivieri I et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema (RS3PE) syndrome: prospective follow-up and magnetic resonance study. *Ann Rheumatic Dis* 58, 1999: 530–536.
20. Žitňan D, Rovenský J. Crystal induced arthropathies. *Acta Rheumatologica et Balneologica Pistoriana*, 11; 1993: 1–63.
21. Rovenský J, Švancárová L. Klinické a laboratorné prejavy paraneoplastických syndrómov. *Rheumatologia* 21, 2007: 117–124.
22. Mok CC, Kwan YK. Rheumatoid like polyarthritis as a presenting feature of metastatic carcinoma: a case presentation and review of the literature. *Clin Rheumatol* 22; 2003: 353–354.
23. Pavelka K a kol. *Farmakoterapie reumatických onemocnění*. Praha: Grada 2006: 434 s.